

## 绞股蓝皂苷治疗肝病的研究进展

梁晓爽<sup>1,2</sup>, 滕媛<sup>1,2</sup>, 赵志伟<sup>1,2</sup>, 张健<sup>2</sup>, 殷志琦<sup>1\*</sup>

(1. 中国药科大学中药学院中药制剂系, 江苏 南京 211198; 2. 江苏省中医药研究院转化医学实验室, 江苏 南京 210046)

**[摘要]** 肝脏疾病影响着全球数亿人口的健康问题。在大多数发达国家, 由于疾病的预防、诊断及治疗方面的进步, 病毒性肝炎的发病率正在逐年下降。但人们生活水平的提高, 使得包括非酒精性脂肪性肝病和酒精性肝病在内的代谢性肝病的发病率不断上升, 导致终末期肝病的增加。绞股蓝作为传统中药, 临床用药历史悠久, 安全性高, 其主要药效成分绞股蓝皂苷被证实多种肝脏疾病的治疗中疗效显著。通过对绞股蓝皂苷治疗肝病的药效及机制的研究进展进行概述, 以期对绞股蓝的深入基础研究和临床应用拓展提供参考。

**[关键词]** 绞股蓝皂苷; 代谢性肝病; 肝纤维化; 肝细胞癌

**[中图分类号]** R285

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2023) 09-0717-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.09.007

## Research Progress of Gypenosides in the Treatment of Liver Disease

LIANG Xiaoshuang<sup>1,2</sup>, TENG Yuan<sup>1,2</sup>, ZHAO Zhiwei<sup>1,2</sup>, ZHANG Jian<sup>2</sup>, YIN Zhiqi<sup>1</sup>

(1. Department of TCM Pharmaceuticals, School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Laboratory of Translational Medicine, Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

**[Abstract]** Liver diseases affect hundreds of millions of people worldwide. In most developed countries, the incidence of viral hepatitis is waning as a result of modern advances in disease prevention, diagnosis, and treatment. However, with the improvement of the living standards, the prevalence of metabolic liver diseases including non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease is rising, ultimately leading to more cases of end-stage liver diseases. *Gynostemma pentaphyllum*, a traditional Chinese medicine, has a long history of clinical use and high safety. As its main medicinal ingredient, gypenosides have been proved to be effective in the treatment of various liver diseases. In this paper, relevant literature reports in recent years were reviewed to summarize the progress of research on the efficacy and mechanism of gypenosides in treating liver diseases, aiming to provide reference for further basic research and clinical application of gypenosides.

**[Key words]** gypenosides; metabolic liver disease; liver fibrosis; hepatocellular carcinoma

绞股蓝 [*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino] 隶属于葫芦科绞股蓝属, 是一味临床应用历史悠久的药食两用的传统中药。迄今为止, 已有 300 多种绞股蓝皂苷 (gypenosides, GPs) 及其苷元被报道, 其药理学研究也受到学者们的重视<sup>[1]</sup>。长期的药效学研究发现, 绞股蓝总皂苷或富含皂苷的部位显示多种良好的药理活性, 如降血糖、降血脂、肝保护、抗肥胖、抗癌、抗炎、心脏保护和神经保护等。近些年 GPs 用于治疗肝病的研究层出不穷, 尤其是非酒精性脂肪性肝病 (non-

alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD)、肝纤维化等。因此, 本文综述了近年 GPs 治疗肝病的研究进展, 以期对 GPs 肝保护的深入机制探究及临床应用拓展提供参考。

### 1 代谢相关肝病

#### 1.1 非酒精性脂肪性肝病

NAFLD 是排除过量饮酒等其他致病因素, 以弥漫性肝细胞脂肪变性为主要临床特征的慢性肝病<sup>[2]</sup>。NAFLD 的全球发病率为 25%~30%<sup>[3]</sup>, 值得注意的是, NAFLD 患者常伴随其他代谢综合征, 如肥胖、II 型糖尿病、高脂血症, 他们的患病率分别为 51%、22% 和 69%。因此, NAFLD 已成为全球重要的公共健康问题, 寻找安全有效的治疗药物是当

**接受日期:** 2022-09-01

**项目资助:** 江苏省高校“青蓝工程”(No. CPU2018GF05)

**\* 通信作者:** 殷志琦, 教授, 博士生导师;

**研究方向:** 中药和天然药物中活性成分、药效及机制研究;

**Tel:** 025-86185371; **E-mail:** chyqz2005@126.com

今研究的重点和热点。目前公认的 NAFLD 发病机制是“多重打击”学说<sup>[4]</sup>, 该学说认为, 胰岛素抵抗导致的肝脂肪变性, 为“第一次打击”, 可增加肝脏对肝内“打击”(如氧化应激、炎症)和肝外“打击”(脂肪-肝轴“打击”, 如脂肪组织功能紊乱介导的炎症; 肠-肝轴“打击”, 如肠屏障功能紊乱和肠道菌群失调)的敏感性, 且这些“打击”为平行进行, 而非依次发生。由于肝脂肪变性是 NAFLD 发病和进展的始动因素, 过去的研究重点多集中在肝内降脂和改善胰岛素抵抗。

GPs 治疗 NAFLD 的研究始于绞股蓝本身的降脂活性。研究发现, 绞股蓝改善高脂血症大耳兔血脂异常的同时, 还可以改善 75% 大耳兔的肝脂肪变性<sup>[5]</sup>。此后更多学者致力于绞股蓝治疗脂肪肝的探究并取得一定进展(见表 1)。GPs 能显著降低 II 型糖尿病合并 NAFLD 大鼠血清中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、血糖(blood glucose, BG)和胰岛素的水平, 值得注意的是, GPs 在 200、400 和 800 mg·kg<sup>-1</sup> 治疗剂量下呈现了非常明显的剂量依赖性。另外, 实验还证明了上述效果与降低肝肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和核因子- $\kappa$ B(nuclear transcription factor- $\kappa$  B, NF- $\kappa$ B)的蛋白表达, 以及降低过氧化物酶体增殖物活化受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )和细胞色素酶 P4501A1(cytochrome P4501A1, CYP4501A1)的 mRNA 表达紧密相关, 这可能是 GPs 能够减轻肝脂肪酸堆积, 延缓炎症和氧化应激进程的机制<sup>[6]</sup>。NAFLD 致病过程还存在着免疫功能失衡, 表现为调节性 T 细胞(T-regulatory cell, Treg)和辅助性 T 细胞 17(T-help cell 17, Th17)数目和功能上的异常。有学者探究 GPs 对 NAFLD 大鼠免疫调节的影响, 结果说明 GPs 能剂量依赖性地改善 NAFLD 大鼠肝病, 其高剂量组(240 mg·kg<sup>-1</sup>)能显著增加外周血中 Treg 细胞比例, 降低 Th17 细胞比例, 同时减少肝中 TNF- $\alpha$ 、白介素 17(interleukin 17, IL-17)等促炎因子, 并增加白介素 10(interleukin 10, IL-10)等抗炎因子

的生成<sup>[7]</sup>。氧化应激被认为是 NAFLD 向非酒精脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)转变的关键因素, 参与了 NAFLD 疾病发展的“二次打击”过程。有学者探究 GPs 对 NAFLD 大鼠肝氧化应激的影响, 结果发现 GPs 能显著诱导 NAFLD 小鼠和人肝癌细胞(HepG2)中 NAD<sup>+</sup> 依赖性组蛋白去乙酰化酶 6-红系衍生的核转录相关因子 2(NAD<sup>+</sup> dependent histone deacetylase 6-erythroid derived nuclear transcription related factor 2, Sir6-Nrf2)抗氧化信号通路的激活, 表现为谷胱甘肽(glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化物酶(peroxidase, CAT)等抗氧化物质及 Nrf2 下游靶基因血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸[NAD(P)H]: 醌氧化还原酶 1(quinone oxidoreductase 1, NQO1)的蛋白表达水平升高。除此之外, GPs 还能显著降低肝巨噬细胞标志物小鼠含生长因子样模体粘液样激素样受体(mouse EGF-like module-containing mucin-like hormone receptor-like 1, F4/80)的表达, 降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6、单核细胞趋化因子(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、TNF- $\alpha$ , 以及纤维化标志物 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、I 型胶原蛋白(collagen-I, Col-I)、转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)的基因表达, 这些结果均表明 GPs 能极大程度地阻止 NAFLD 向 NASH 的发展进程<sup>[8]</sup>。

NASH 是从单纯肝脂肪变性向更严重的肝疾病, 如肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌等转变的关键阶段, 其中涉及到游离脂肪酸的调节。已有研究表明, GPs 能显著下调肝固醇元件结合蛋白 1c(sterol-regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)、碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate responsive element binding protein, ChREBP)等转录因子及乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACCase)、硬脂酰辅酶 A1(stearoyl-CoA desaturase-1, SCD-1)、丙二酰辅酶 A(malonyl CoA)等脂蛋白合成酶的水平, 从而显著降低肝游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)的合成<sup>[9]</sup>。在探

究 GPs 改善 NASH 的作用机制时, 学者重点关注了法尼酯 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 介导的胆汁酸和脂质代谢通路, 结果说明, GPs 显著下调 SREBP1、SCD1、脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FASN) 等脂肪酸合成酶, 同时上调过氧化物酶体增殖物活化受体- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ , PPAR- $\alpha$ )、肉毒碱棕榈酰转移酶 (carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1)、脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL)、微粒体甘油三酯转运蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) 等胆汁酸氧化酶、分解酶的水平。另外 GPs 还表现出了降低肝内总胆汁酸水平、下调胆汁酸合成酶细胞色素 P4507A1 (cytochrome P4507A1, CYP7A1)、上调胆盐输出泵 (bile salt export pump, BSEP) 的调节作用<sup>[10]</sup>。由此我们推测 GPs 改善 NASH 小鼠肝脂肪变性, 可能与 FXR 信号通路的激活有关。

研究还揭示了 GPs 对 NAFLD 的治疗作用与修复肠道屏障、调节肠道菌群和增加短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFAs) 含量有关。已有结果显示, GPs 改变了 NAFLD 小鼠肠道微生物群的组成和与代谢紊乱有关菌群的相对丰度, 特别是厚壁菌门 (真杆菌、白芽孢杆菌、梭状芽胞杆菌和乳酸杆菌)<sup>[11]</sup>。GPs 能大幅下调肝微小 RNA-34a (micro RNA-34a, miR-34a) 的水平, 比模型组改变了 4 倍以上 (3:14)。相关性分析显示, miR-34a 与肠道微生物群特别是厚壁菌门的变化有较强的相关性 ( $r=0.796$ ), 与肝脂肪变性评分亦密切相关 ( $r=0.862$ )。此外, miR-34a 的靶基因肝细胞核因子 4 $\alpha$  (hepatocyte nuclear factor 4  $\alpha$ , HNF4 $\alpha$ )、NAD<sup>+</sup> 依赖性组蛋白去乙酰化酶 1 (NAD<sup>+</sup> dependent histone deacetylase 1, Sirt1) 和 PPAR $\alpha$  的水平也在 GPs 的干预下回调<sup>[12]</sup>。鉴于 NAFLD 诱导的肠道菌群紊乱会导致肠道屏障受损和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 向循环系统的流动, 因此有学者评价了 GPs 对肠道屏障完整性的影响。结果表明 GPs 干预后的结肠组织微绒毛更整齐, 紧密连接和桥粒损坏程度减轻, 间隙变小, 隐窝和杯状细胞变丰富, 排列变规则。另外 GPs 对肝炎症、胰岛素抵抗和内毒素血症的治疗作用具有显著的剂量依赖性<sup>[13]</sup>。研究表明, 肠道微生物的代

谢产物 SCFAs 可抑制 LPS 驱动的炎症反应, 还能抑制 FFA 的产生, 维持宿主的能量和代谢稳态, 因此学者考察了 GPs 对 NAFLD 大鼠肠道 SCFAs 含量的影响。结果表明 GPs 促进有益菌的增殖和抑制有害菌的生长的同时, 能显著提高短链脂肪酸 (乙酸、丙酸和丁酸) 的含量<sup>[14]</sup>。

临床研究中将绞股蓝总苷胶囊用于 NAFLD 患者, 考察其对患者肝功能、糖脂代谢水平、肝纤维化程度以及氧化应激指标的影响, 结果说明 GPs 与多烯磷脂酰胆碱联用后, 对 ALT、AST、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 ( $\gamma$ -glutamyl transferase,  $\gamma$ -GT)、稳态模型胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、III 型前胶原 (procollagen type III, PC III)、IV 型胶原 (collage type IV, C-IV) 和层粘连蛋白 (laminin, LN) 这些肝功能和纤维化指标的降低程度显著强于单用多烯磷脂酰胆碱组, 同时 GPs 还能极大降低血清 TC、TG、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL-c) 水平, 升高肝 SOD、GSH、总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, T-AOC) 的水平, 说明 GPs 能增强多烯磷脂酰胆碱的肝抗氧化能力、调节糖脂代谢能力、延缓肝纤维化进程<sup>[15]</sup>。而当 GPs 与红曲、银杏提取物联用治疗 NAFLD 时均能协同发挥降低大鼠肝内脂质蓄积的作用, 且联用组药效要优于单用组<sup>[16-17]</sup>。综上结果推测 GPs 可能是 NAFLD 治疗的潜在有效药物。

## 1.2 酒精性肝病

ALD 是长期饮酒过量导致的肝脏疾病, 是最常见的慢性肝病之一。在过去的 30 年时间里, 中国已经成为世界上人均酒精消耗量最高的国家之一, 同时, ALD 在中国的发病率已达到惊人的 4.5%, 与美国 (6.2%) 和欧洲国家 (6%) 的发病率基本持平。酒精在肝分解代谢过程中会产生大量的乙醇和乙醛, 通过影响生物酶活性扰乱氧化还原平衡和肝脂质代谢, 导致肝脂肪异常堆积<sup>[18]</sup>。有证据显示早期酒精性脂肪肝和酒精性肝炎的患者如果不接受及时、正确的干预会增加发展到后期肝纤维化和肝硬化的风险, 但迄今为止还未有批准治疗 ALD 的药物上市。因此, 寻找潜在的治疗药物显得很有必要。

研究人员研究了 GPs 对高脂高胆固醇饮食和酒精混合造模的脂肪肝大鼠的治疗作用, 结果表明 GPs 能剂量依赖性地显著降低大鼠血清中 ALT、AST、TC、TG、FFA 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的水平, 显著升高血清中高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL), 血清和肝中 SOD 活性, 同时显著降低肝细胞凋亡率和肝组织细胞色素 P4502E1 (cytochrome P4502E1, CYP2E1) 蛋白表达, 以上结果揭示了 GPs 可能通过调节脂代谢和氧化应激发挥延缓脂肪肝进程的作用<sup>[19]</sup>。另有研究结果表明, GPs 的干预能显著降低混合造模脂肪肝大鼠的肝脂肪变性程度和肝损伤评分, 同时肝组织中 NF- $\kappa$ B 和 TNF- $\alpha$  蛋白的水平也被 GPs 显著降低, 而 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 的水平被显著升高, 以上结果说明抑制氧化应激和减少炎症因子的释放可能是 GPs 抵抗脂肪肝的机制<sup>[20]</sup>。单用酒精造模脂肪肝小鼠的研究也证明 GPs 可剂量依赖性地降低血清中 ALT、AST、TC 和 TG 的水平, 升高肝中抗氧化酶或抗氧化物质 SOD、CAT、GSH 的水平, 降低 MDA 的水平, 同时观察到肝中 Nrf2/NF- $\kappa$ B 信号通路被 GPs 激活, 表现为肝 IL-6、TNF- $\alpha$  水平降低, HO-1、NQO1 水平升高, 这与混合造模脂肪肝中呈现的治疗效果类似<sup>[21]</sup>。此外, GPs 曾被用于酒精性肝病的辅助治疗, 当 GPs 与肝泰乐合用后能显著降低患者血清中 ALT、AST、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 和谷氨酰转肽酶 (glutamyl transpeptidase, GGT) 的水平, 其改善肝功能的效果不仅优于单用肝泰乐组, 更加优于凯西莱与肝泰乐合用组, 揭示了 GPs 治疗此类脂肪肝的安全性<sup>[22]</sup>。

鉴于绞股蓝及其总皂苷治疗酒精性肝病的报道较少 (见表 1), 未来可开展更多的研究确证 GPs 对于酒精引发的肝疾病的作用, 并探讨其作用机制, 确定剂量范围和用药频次等, 为治疗该类疾病提供参考。

## 2 肝纤维化

肝纤维化是对不同病因的慢性肝损伤的一般

反应, 其中包括慢性乙型和丙型肝炎、NAFLD、ALD、药物诱导肝炎、免疫介导性肝病和胆汁淤积等<sup>[23]</sup>。如果不加干预, 肝纤维化会发展成肝硬化, 并伴有肝腹水、门脉高压和肝性脑病等, 因此逆转肝纤维化是阻止病程发展的关键步骤<sup>[24]</sup>。TGF- $\beta$  是促纤维化的最强有力的细胞因子, 而 TGF- $\beta$  信号通路更是激活肝星状细胞和促进纤维生成的最关键的通路<sup>[25]</sup>, 因此抑制 TGF- $\beta$  信号通路的激活, 进而减少细胞外基质的生成是有效治疗肝纤维化的策略。

扶正化瘀胶囊是唯一被美国批准进入丙型肝炎伴肝纤维化的 II 期临床试验的中药, 疗效显著<sup>[26]</sup>, 其主要活性成分为虫草菌丝多糖、GPs 及苦杏仁苷, 将以上物质配伍后和单独使用 GPs 组进行了对比, 结果表明单用 GPs 的药效略逊于配伍用药, 但明显优于其他两个成分单用组, 其作用机制与下调基质金属蛋白酶 2/9 (matrix metalloproteinase 2/9, MMP2/9)、金属蛋白酶组织抑制剂 1/2 (metalloproteinase tissue inhibitor 1/2, TIMP1/2) 及抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路, 减少肝星状细胞的激活紧密相关<sup>[27]</sup>。另有研究表明, GPs 能显著减少血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 诱导的大鼠肝星状细胞增殖, 同时显著下调 G<sub>1</sub> 期特异性蛋白细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1) 和 CyclinD3 的表达, 机制研究表明, GPs 抵抗细胞增殖的效应与抑制 PDGF-蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/AKT)-p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (70 kDa ribosomal protein S6 kinase, p70S6K) 信号通路有关<sup>[28]</sup>。尽管在肝纤维化进程中关键的效应细胞是激活的肝星状细胞, 但肝祖细胞的激活及向成纤维细胞的转化也能显著促进这个过程。GPs 能显著降低四氯化碳 (carbon tetrachloride, CCL<sub>4</sub>) 诱导的肝纤维化小鼠的肝祖细胞标志物 SRY-box 转录因子 9 (sex-determining region Y box 9, Sox9) 和细胞角蛋白 19 (cytokeratin 19, CK-19) 的表达水平, 同时降低大鼠肝上皮样干细胞 (WB-F344) 在 TGF- $\beta$ 1 刺激下由上皮细胞向间充质细胞的转化, 这种效应与抑制 TGF- $\beta$ 1-Smad2/3 信号通路有关<sup>[29]</sup>。

近期研究表明, 肝细胞凋亡不再与纤维化彼

此分离, 毫不相干, 凋亡细胞可以通过旁分泌途径直接激活纤维化, 也可以通过巨噬细胞、中性粒细胞等间接激活。扶正化癥的拆方研究表明, 由虫草多糖 ( $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、GPs ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 和苦杏仁苷 ( $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 组成的 CGA 配方治疗肝纤维化的效果与原方相同, 结果还证明了 CGA 配方能通过下调内源性凋亡和外源性凋亡途径的水平缓解纤维化进程, 表现为 TNF 受体超家族成员 6 (TNFRSF6/Fas)、肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNF-R1)、剪切的半胱天冬酶-3, 8, 9, 10、细胞质细胞色素 C、线粒体 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X, Bax) 蛋白水平的降低和线粒体细胞色素 C、B-淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白水平的升高。将 GPs 单独应用于抗肝纤维化研究, 缺口末端标记法 (TdT-mediated dUTP Nick-End Labeling, TUNEL) 染色结果表明 GPs 能显著降低阳性细胞的数目, 且抗凋亡蛋白 Bcl-2 被显著上调, 而促凋亡蛋白半胱天冬酶-7, 9、Bax、Bcl-2 拮抗剂 (Bcl2 antagonist, Bak) 被显著下调, 这说明了抑制线粒体凋亡途径可能是 GPs 发挥抗 CCL4 诱导的肝纤维化的机制之一<sup>[30]</sup>。

此外, GPs 还具有抵抗血吸虫感染和白蛋白攻击造成的肝纤维化的药理特性<sup>[31]</sup>。以上研究结果揭示了 GPs 可通过抑制肝祖细胞向成纤维细胞转化、肝星状细胞增殖和抗肝细胞凋亡等多个机制发挥作用, 这充分体现了 GPs 在治疗肝纤维化上的多靶点、多通路、多方位打击的优势 (见表 1)。基于以上 GPs 在抗纤维化方面的独特药理作用, 值得国内外学者对其作用机制和临床应用进行进一步探索。

### 3 肝细胞癌

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球癌症相关死亡的主要原因之一<sup>[32]</sup>。自 20 世纪 90 年代以来, 肝细胞癌的发病率急剧上升, 肝细胞癌的死亡增长率比其他任何癌症都要高<sup>[33]</sup>。中国的肝癌发病率已上升到世界平均水平的 1.5 倍, 肝癌已经成为威胁人类健康的主要的公共卫生问题之一<sup>[34]</sup>。

GPs 作为植物类抗肝癌药物, 不仅可以调节细胞周期相关蛋白将 HepG2 的生长周期阻滞在  $G_0/G_1$  期, 抑制肿瘤细胞的生长, 同时还能升高细胞内活性氧 (reactive oxygen, ROS) 水平, 通过死亡受体途径和线粒体途径诱导 HepG2 凋亡<sup>[35]</sup>。进一步探索 GPs 诱导肝细胞凋亡的机制, 研究发现给予钙离子螯合剂、内质网钙离子释放拮抗剂或质膜钙离子通道抑制剂都可以显著降低 GPs 对肿瘤细胞的促凋亡作用, 表明 GPs 能通过内质网和质膜钙离子通道介导的“钙超载”诱导肝细胞凋亡<sup>[36-37]</sup>。另有学者考察了 GPs 对肝癌细胞无氧糖酵解的影响, 结果表明 GPs 可以显著抑制 HepG2 对葡萄糖的消耗, 减少乳酸的生成, 提示 GPs 能抑制肿瘤细胞的无氧糖酵解过程<sup>[38]</sup>。另有研究表明绞股蓝皂苷 L (gypenoside L, GYP-L) 除了能诱导肿瘤细胞衰老外, 还能使 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU)、顺铂 (cisplatin) 等临床治疗药物对肿瘤细胞的毒性增强<sup>[39]</sup>。基于 GPs 具有直接抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡和调节肿瘤细胞微环境, 从而间接强化化疗药物的效力 (见表 1)。下一步学者可继续探究 GPs 抑制肿瘤细胞药物外排和肿瘤干细胞产生的可能性, 为 GPs 进一步减轻化疗药不良反应、降低耐药性提供实验依据。然而, GPs 抗肝癌的研究只停留在体外研究上, 缺乏实质性体内实验的证据支撑, 因此我们期待后续动物实验的进一步验证。

### 4 药物性肝损伤

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是一种与肝毒性药物摄取相关的肝损伤, 是急性肝功能衰竭最常见的原因之一。临床上 DILI 大致分为 2 类: 一类与药物自身相关, 分为与剂量相关的固有性肝损伤和与剂量无关的特异质型肝损伤; 另一类是与药物本身毒性无关, 而与药物作用于机体产生的作用有关, 如检查点抑制剂对肝细胞介导的免疫损伤<sup>[40]</sup>。DILI 的流行病学很难确定, 因为它往往是一种排除诊断, 导致临床上该类型肝病的发病率被低估。研究表明英国和瑞典 DILI 的发病率分别为每年每 10 万人中 2.3 和 2.4 例, 法国和冰岛的为每年每 10 万人中 14 和 19 例, 而根据中国最近的一项

研究显示, 亚洲 DILI 的发病率似乎更高, 报告的年发病率为每年每 10 万人中 23.8 例<sup>[41]</sup>。

对乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP) 诱导的肝毒性是公认的造成肝衰竭最主要的原因, APAP 诱导的肝损伤则是研究 DILI 最常用的模型。绞股蓝水提物可显著降低 APAP 诱导急性肝损伤中血清转氨酶的升高, 并减轻肝组织结构破坏<sup>[42]</sup>。另有研究表明, GPs 干预可加重 APAP 对小鼠的肝毒性, 学者推测 GPs 可能诱导了肝药酶活性, 使 APAP 代谢增加, 从而加重肝毒性<sup>[43]</sup>。对比绞股蓝水提物的肝保护作用, 单用 GPs 表现出截然相反的致毒效果, 表明水提物中的其他成分, 如绞股蓝多糖才是真正对 DILI 有益的物质 (见表 1)。基于抗 DILI 天然产物的活性与机制研究进展, 未来可从抗氧化损伤、抗 DNA 损伤和蛋白质功能障碍等角度继续探究 GPs 的药效, 并从 Nrf2 抗氧化通路、NF- $\kappa$ B 抗炎通路及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 细胞生长及凋亡等信号通路和细胞色素酶 CYP450 等重要靶酶上探究作用机制, 进一步加速三萜类化合物作为主要天然肝保护剂的开发利用。

## 5 其他类型

肝是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 启动和发展过程中最易受损的器官之一, 其脂质蓄积情况可直接或间接反映动脉内膜脂质沉积程度, 研究发现, GPs 可显著降低 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血清 TC、TG、LDL-c 的水平、肝空泡化面积和肝 Bax、细胞色素 C、剪切的半胱天冬酶 -3、剪切的多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 蛋白及 mRNA 水平, 升高 Bcl-2 蛋白及 mRNA 水平, 其机制可能与调控长链非编码 RNA TUG1/miR-26a 有关<sup>[44]</sup>。同时也有研究称 GPs 可显著升高 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠肝脏脯氨酰羟化酶 (prolyl hydroxylase, PHD)、PPAR- $\gamma$  的蛋白和 mRNA 的水平, 降低缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 蛋白和 mRNA 水平, 这说明了 GPs 能通过调节肝脂肪代谢, 减轻肝脂质沉积, 从而延缓 AS 进程<sup>[45]</sup>。肝是机体唯一能再生的实质器官, 确保肝与体质量的比例始

终保持在机体稳态所需的最佳状态, 急性肝损伤后的肝再生对某些重大肝疾病至关重要。将大鼠肝部分切除后给予 GPs 治疗, 结果表明肝分裂相数和肝再生度均有很大程度提升。肝脏缺血再灌注 (ischemia reperfusion, I/R) 模型在肝手术、失血性休克和肝移植术后研究中具有重要的临床意义, 在进行 I/R 前给予小鼠 GPs 能显著降低肝的氧化损伤和肝细胞凋亡<sup>[46]</sup>。鸭甲型肝炎病毒 (duck hepatitis A virus, DHAV-1) 是一种由于没有有效的兽药治疗而引起的雏鸭急性疾病, 将 GPs 及其磷酸化衍生物作用于鸭胚胎肝细胞, 其中磷酸化的 GPs 抗病毒感染和抗肝细胞凋亡的作用明显强于原皂苷<sup>[47]</sup>。三甲胺 N-氧化物 (trimethylamine-N-oxide, TMAO) 是胆碱被肠道微生物代谢后的氧化产物, 是一种存在于循环系统中与肝毒性和心血管疾病相关的物质, GPs 能显著降低高胆碱饮食造模小鼠的血清转氨酶和氧化应激指标, 修复受损伤的肝<sup>[48-49]</sup>。

## 6 结语与展望

目前临床上常用保肝药主要包括解毒类、促进肝细胞再生类、免疫调节类和利胆类等, 而肝病的治疗原则之一为用药宜简, 即患者在已经有肝病的前提下用药不能超过 3 种, 以免加重肝负担, GPs 具备上述保肝药大部分的调节功能, 将之应用于临床具有广阔的前景。

在绞股蓝的急慢性毒性实验中, 单次给予大鼠 5 g·kg<sup>-1</sup> 的绞股蓝水提物 (相当于绞股蓝皂苷 300 mg·kg<sup>-1</sup>), 14 d 内绞股蓝干预组的内脏指标和形态特性均与空白组无异<sup>[50]</sup>; 750 mg·kg<sup>-1</sup> 的绞股蓝水提物作用大鼠后长达 24 周的时间内, 大鼠的血象、生化指标、体质量、内脏重量和各脏器的形态学描述均和空白组无差异<sup>[51]</sup>, 这提示长期服用绞股蓝的安全性非常高, 跟其他临床用药相比具有非常显著的优势。

上述大量动物、细胞模型的研究证据表明, GPs 的确具有非常良好的保肝功效。然而 GPs 应用于临床研究资料较少, 其对肝病患者的临床疗效缺乏实验证据。但伴随代谢性肝病患者日益增多, 在天然药物中寻找安全有效的降肝脂、降低氧化应激

的新型药物具有重要探索意义, 凭借绞股蓝丰富的药材资源和持续不断的科学求证, 相信随着实验的深入研究和临床的积极应用, GPs 有望能带来更加良好的社会效益和经济效益。

表 1 绞股蓝皂苷及绞股蓝粗提物对多种肝病的治疗作用

Table 1 Therapeutic effects of gypenosides and crude extracts of *Gynostemma pentaphyllum* on various liver diseases

研究对象	剂量	结果
SD 大鼠	GPs 200/400/800 mg · kg <sup>-1</sup>	降低肝 PPAR-γ 和 CYP4501A1, 减轻肝脏炎症和氧化应激, 且呈明显剂量依赖性
小鼠	绞股蓝水提物 0.1/0.2/0.4 g · kg <sup>-1</sup> GP XL 10/20 mg · kg <sup>-1</sup>	GP XL 升高 ACO、CPT-1, 加快线粒体 β 氧化
SD 大鼠	GPs 60/120/240 mg · kg <sup>-1</sup>	调节肝 Treg/Th17 细胞平衡, 减少促炎因子生成
Wistar 大鼠, THLE-2	GPs 11.49 mg · kg <sup>-1</sup> , GPs 40 μg · ml <sup>-1</sup>	调节 LPS/TLR4 信号通路改善大鼠脂质代谢和胰岛素抵抗
C57BL/6J 小鼠	绞股蓝水提物 11.7 g · kg <sup>-1</sup>	调节肠道菌群, 抑制肝脏 miR-34a
SD 大鼠	绞股蓝水提物 1.5/3/6 g · kg <sup>-1</sup>	调节肠道菌群, 保护肠道屏障, 首次提出绞股蓝通过“肝肠轴”治疗 NAFLD
C57BL/6J 小鼠	GPs 300 mg · kg <sup>-1</sup>	降低粪便中厚壁菌门和拟杆菌门的相对丰度比, 揭示 GPs 组小鼠的肠道菌群主要富集在代谢途径
SD 大鼠	GPs 50/100/150 mg · kg <sup>-1</sup>	提高肠道拟杆菌门的相对丰度, 降低厚壁菌门的相对丰度, 提高 SCFAs 的含量
患者	多烯磷脂酰胆碱胶囊, 2 粒 (tid); 联用 [绞股蓝总苷胶囊, 3 粒 (tid)+ 多烯磷脂酰胆碱胶囊, 2 粒 (tid)]	与 GPs 联用改善肝功能、肝纤维化、肝氧化应激和糖脂紊乱的效果优于单用多烯磷脂酰胆碱组
SD 大鼠	脂必妥片 188 mg · kg <sup>-1</sup> ; GPs 157 mg · kg <sup>-1</sup> ; 混合物 (红曲: GPs=3.6: 1) 102 mg · kg <sup>-1</sup>	与红曲联用组效果优于单用 GPs 组
SD 大鼠	GPs 500 mg · kg <sup>-1</sup> ; 混合物 (GPs 500 mg · kg <sup>-1</sup> , GBE 100 mg · kg <sup>-1</sup> )	与银杏联用组效果优于单用 GPs 组
SD 大鼠	GPs 11.49 mg · kg <sup>-1</sup>	减少脂肪酸合成, 增加脂肪酸氧化
C57BL/6J 小鼠	GPs 100 mg · kg <sup>-1</sup>	激活 FXR 通路, 维持胆汁酸稳态
C57BL/6Jm 小鼠	GPs 50/100/200 mg · kg <sup>-1</sup>	激活 Sirt6-Nrf2 信号通路, 降低肝氧化应激
C57BL/6J 小鼠	GP LXXV 15/30 mg · kg <sup>-1</sup>	降低肝纤维化和炎症, 低剂量组效果与阳性药 MCC950 几乎一致, 高剂量组呈现出促进肝炎和纤维化的趋势
SD 大鼠	GPs 15/30/60 mg · kg <sup>-1</sup>	降低肝 MDA 和 CYP2E1, 升高 PPAR-α
SD 大鼠	GPs 200 mg · kg <sup>-1</sup>	降低肝 TNF-α 和 NF-κB
BALB/c 小鼠	GPs 50/100/200 mg · kg <sup>-1</sup>	激活 Nrf2, 抑制 NF-κB
患者	凯西莱 0.2 g(tid); GPs 100 mg(tid); 联合给药 [凯西莱 0.2 g(tid), GPs 100 mg(tid)]	减少肝胆损伤, 联用后药效强于单用组
SD 大鼠	葛根: 绞股蓝 = 1: 2; 乙醇提取物 0.33/0.66/1 g · kg <sup>-1</sup>	降低肝 CYP2E1, 减少乙醇的有害生物转化
HSC	GPs 500 μg · ml <sup>-1</sup>	调控 PDGF-Akt-p70S6K 信号通路, 下调 CyclinD1 和 CyclinD3
Wistar 大鼠	GPs 200 mg · kg <sup>-1</sup>	下调 MMP2/9、TIMP1/2 及 TGF-β1/Smad 信号通路
C57BL/6J 小鼠, LX-2	GYP-NPLC0393 5 mg · kg <sup>-1</sup> , GYP-NPLC0393 1/5/10 μmol · L <sup>-1</sup>	下调 TGF-β1/NDRG2/MAPK 信号通路
C57BL/6 小鼠	GPs 200 mg · kg <sup>-1</sup>	抑制 TGF-β1-Smad2/3 信号通路, 减缓肝祖细胞向成纤维细胞的转化
Wistar 大鼠	GPs 200 mg · kg <sup>-1</sup>	上调乙醛脱氢酶 ALDH 等与糖酵解相关蛋白水平
Wistar 大鼠	GPs 200 mg · kg <sup>-1</sup>	下调促凋亡基因 Caspase-7, 9、Bax、Bak, 上调抗凋亡基因 Bcl-2
昆明小鼠	GPs 200 mg · kg <sup>-1</sup>	降低肝虫卵肉芽肿反应增长比和肝纤维化程度
SD 大鼠	GPs 0.5 mg	减少肝组织胶原纤维生成, 改善肝病病理损伤

续表 1

研究对象	剂量	结果
Huh-7	GPs 300 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	上调 Bax 和 Bak, 下调 Bcl-2, 激活 Caspase 级联反应
Huh-7	GPs 300 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	通过 $\text{Ca}^{2+}$ /ROS 依赖的线粒体途径诱导 Huh-7 的凋亡
HepG2	GPs 300 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	通过内质网和质膜钙离子通道介导的“钙超载”诱导肝细胞凋亡
HepG2	GPs 90/10/150 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	生长周期阻滞, 通过死亡受体途径和线粒体途径诱导细胞凋亡
HepG2	GPs 5 $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$	抑制葡萄糖的消耗, 减少乳酸的生成
HepG2	GYP-L 20/40/80 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	激活 P38、ERK、MAPK 通路和 NF- $\kappa$ B 通路, 诱导细胞衰老
HepG2, LO2	化合物 1~4 在 HepG2 和 LO2 的 $\text{IC}_{50}$ 分别是 12.85/20.26/32.00/21.38 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 和 72.13/75.72/154.90/149.81 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	抑制 HIF-1 表达, 其中化合物 1~4 的抗肿瘤活性、侵袭和迁移的抑制率都优于人参皂苷 Rb3
Wistar 大鼠	绞股蓝水提物 100/300/500 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	降低转氨酶水平, 减少肝组织结构破坏, 低剂量效果最好
ICR 小鼠	GPs 80 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	升高转氨酶和肝指数, 加剧肝损伤

GPs: 绞股蓝皂甙; PPAR- $\gamma$ : 过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$ ; CYP4501A1: 细胞色素酶 P4501A1; ACO: 乙酰辅酶 A 氧化酶; CPT-1: 肉碱棕榈酰转移酶-1; Treg/Th17: 调节性 T 细胞 / 辅助性 T 细胞 17; LPS/TLR4: 脂多糖 / Toll 样受体 4; miR-34a: 微小 RNA-34a; NAFLD: 非酒精性脂肪肝病; SCFAs: 短链脂肪酸; FXR: 法尼酯 X 受体; Sirt6-Nrf2: NAD<sup>+</sup> 依赖性组蛋白去乙酰化酶 6- 红系衍生的核转录相关因子 2; MDA: 丙二醛; CYP2E1: 细胞色素 P4502E1; PPAR- $\alpha$ : 过氧化物酶体增殖物活化受体  $\alpha$ ; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; NF- $\kappa$ B: 核因子 - $\kappa$ B; PDGF-Akt-p70S6K: 血小板衍生长因子 - 蛋白激酶 B- p70 核糖体蛋白 S6 激酶; CyclinD1: 细胞周期蛋白 D1; CyclinD3: 细胞周期蛋白 D3; MMP2/9: 基质金属蛋白酶 2/9; TIMP1/2: 金属蛋白酶组织抑制剂 1/2; TGF- $\beta$ 1/Smad: 转化生长因子  $\beta$ 1/smad; caspase-7, 9: 半胱天冬酶-7, 9; Bax: 线粒体 B- 淋巴瘤细胞瘤-2 相关 X 蛋白; Bak: B- 淋巴瘤细胞瘤-2 拮抗剂; Bcl-2: B- 淋巴瘤细胞瘤-2;  $\text{Ca}^{2+}$ /ROS: 钙离子 / 活性氧; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; HIF-1: 缺氧诱导因子; ERK: 细胞外调节蛋白激酶; GBE: 银杏提取物; Huh-7: 人肝癌细胞株

### [ 参考文献 ]

- [1] Nguyen N H, Ha T K Q, Yang J L, et al. Triterpenoids from the genus *Gynostemma*: chemistry and pharmacological activities[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 268: 113574[2022-09-01]. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113574>.
- [2] Lujan P V, Esmel E V, Meseguer E S, et al. Overview of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the role of sugary food consumption and other dietary components in its development[J/OL]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1442[2022-09-01]. <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/5/1442>. DOI: 10.3390/nu13051442.
- [3] Younossi Z M, Koenig A B, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73–84.
- [4] Tilg H, Adolph T E, Moschen A R, et al. Multiple parallel hits hypothesis in non-alcoholic fatty liver disease: revisited after a decade[J]. *Hepatology*, 2021, 73(2): 833–842.
- [5] 谭华炳, 贺琴. 脂肪肝与血液流变学-C 反应蛋白异常的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(13): 1662–1664.
- [6] He Q, Li J K, Li F, et al. Mechanism of action of gypenosides on type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(7): 2058–2066.
- [7] 阮丹, 雷婧. 绞股蓝总皂苷对非酒精性脂肪肝大鼠 Treg/Th17 免疫功能的影响 [J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(12): 1683–1688.
- [8] Bae U J, Park E O, Park J, et al. Gypenoside UL4-rich *Gynostemma pentaphyllum* extract exerts a hepatoprotective effect on diet-induced nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(6): 1315–1332.
- [9] Li H S, Ying H, Hu A, et al. Therapeutic effect of gypenosides on nonalcoholic steatohepatitis via regulating hepatic lipogenesis and fatty acid oxidation[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(5): 650–657.
- [10] Li H, Xi Y, Xin X, et al. Gypenosides regulate farnesoid X receptor-mediated bile acid and lipid metabolism in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis[J/OL]. *Nutr Metab*, 2020, 17: 34[2022-09-01]. <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00454-y>.
- [11] Huang X, Chen W, Yan C, et al. Gypenosides improve the intestinal microbiota of non-alcoholic fatty liver in mice and alleviate its progression[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109258[2022-09-01]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109258>.
- [12] Jia N, Lin X, Ma S, et al. Amelioration of hepatic steatosis is associated with modulation of gut microbiota and suppression of hepatic miR-34a in *Gynostemma pentaphylla* (Thunb.) Makino treated mice[J/OL]. *Nutr Metab*, 2018, 15: 86[2022-09-01]. <https://doi.org/10.1186/s12986-018-00454-y>.

- doi.org/10.1186/s12986-018-0323-6.
- [13] Shen S H, Zhong T Y, Peng C, *et al.* Structural modulation of gut microbiota during alleviation of non-alcoholic fatty liver disease with *Gynostemma pentaphyllum* in rats[J/OL]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 34[2022-09-01]. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-2835-7>.
- [14] 钟方为, 李庚喜, 曾立. 基于肠道菌群和短链脂肪酸代谢探讨绞股蓝总皂苷改善大鼠非酒精性脂肪肝病的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(9): 2500-2508.
- [15] 习晓丽, 叶美玲. 绞股蓝总皂苷胶囊对非酒精性脂肪性肝病病人糖脂代谢、氧化应激水平及肝纤维化指标的影响[J]. *安徽医药*, 2022, 26(4): 824-828.
- [16] Gou S H, Huang H F, Chen X Y, *et al.* Lipid-lowering, hepatoprotective, and atheroprotective effects of the mixture Hong-Qu and gypenosides in hyperlipidemia with NAFLD rats[J]. *J Chin Med Assoc*, 2016, 79(3): 111-121.
- [17] 张霞, 雷飞飞, 李芳, 等. 绞股蓝皂苷联合银杏叶提取物对 II 型糖尿病合并 NAFLD 大鼠脂肪肝程度的影响[J]. *中国肝脏病杂志*, 2015, 7(1): 55-58.
- [18] Sozio M, Crabb D W. Alcohol and lipid metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295(1): E10-E16.
- [19] Qin R, Zhang J, Li C, *et al.* Protective effects of gypenosides against fatty liver disease induced by high fat and cholesterol diet and alcohol in rats[J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(7): 1241-1250.
- [20] 程大伟. 绞股蓝总皂苷对大鼠酒精性脂肪肝的保护作用[J]. *湖北民族学院学报*, 2015, 32(1): 8-11.
- [21] 南瑛, 张薇, 常晋瑞, 等. 绞股蓝皂苷通过 Nrf2-NF- $\kappa$ B 信号通路发挥抗小鼠急性酒精性肝损伤作用[J]. *中国药理学通报*, 2018, 35(1): 40-45.
- [22] 严义忠, 张克, 张宗华, 等. 凯西莱联合绞股蓝治疗酒精性肝损害疗效观察[J]. *实用医学杂志* 2007, 23(13): 2068-2069.
- [23] Cohen-Naftaly M, Friedman S L. Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2011, 4(6): 391-417.
- [24] Lee Y A, Wallace M C, Friedman S L, *et al.* Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story[J]. *Gut*, 2015, 64(5): 830-841.
- [25] Wallace M C, Friedman S L, Mann D A, *et al.* Emerging and disease-specific mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. *Semin Liver Dis*, 2015, 35(2): 107-118.
- [26] Hassanein T, Box T D, Tong M J, *et al.* 23rd Annual Conference of APASL March 12-15, 2014, Brisbane, Australia[J/OL]. *Hepatol Int*, 2014, 8: 1-405[2022-09-01]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-014-9519-7>. DOI: 10.1007/s12072-014-9519-7.
- [27] Li X M, Peng J H, Sun Z L, *et al.* Chinese medicine CGA formula ameliorates DMN-induced liver fibrosis in rats via inhibiting MMP2/9, TIMP1/2 and the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathways[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(6): 783-793.
- [28] Chen M H, Chen S H, Wang Q F, *et al.* The molecular mechanism of gypenosides-induced G1 growth arrest of rat hepatic stellate cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(2): 309-317.
- [29] Chen J, Li X, Hu Y, *et al.* Gypenosides ameliorate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis by inhibiting the differentiation of hepatic progenitor cells into myofibroblasts[J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(5): 1061-1074.
- [30] 陈亮, 彭景华, 冯琴, 等. 绞股蓝总皂苷对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化肝细胞凋亡的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(1): 211-215.
- [31] 万丽. 绞股蓝总皂苷对免疫性肝纤维化大鼠肝功能和肝纤维化的影响[J]. *第二军医大学学报*, 2003, 24(12): 1319-1321.
- [32] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [33] Ryerson A B, Ehemann C R, Altekruse S F, *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer[J]. *Cancer*, 2016, 122(9): 1312-1337.
- [34] Yuen M F, Hou J L, Chutaputti A, *et al.* Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(3): 346-353.
- [35] Hussain S S, Zhang F, Zhang Y Y, *et al.* Stevenleaf from *Gynostemma pentaphyllum* inhibits human hepatoma cell (HepG2) through cell cycle arrest and apoptotic induction[J]. *Food Sci Hum Well*, 2020, 9(3): 295-303.
- [36] Wang Q F, Chiang C W, Wu C C, *et al.* Gypenosides induce apoptosis in human hepatoma Huh-7 cells through a calcium/reactive oxygen species-dependent mitochondrial pathway[J]. *Planta Med*, 2007, 73(6): 535-544.
- [37] Sun D P, Li X X, Liu X L, *et al.* Gypenosides induce apoptosis by Ca<sup>2+</sup> overload mediated by endoplasmic-reticulum and store-

- operated Ca<sup>2+</sup> channels in human hepatoma cells[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2013, 28(4): 320–326.
- [38] 文利, 郑新, 刘飞, 等. 绞股蓝皂苷抑制 HepG2 细胞无氧糖酵解的检测分析 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(4): 484–486.
- [39] Ma J, Hu X, Liao C, *et al.* Gypenoside L inhibits proliferation of liver and esophageal cancer cells by inducing senescence[J/OL]. *Molecules*, 2019, 24(6): 1054[2022-09-01]. <https://doi.org/10.3390/molecules24061054>.
- [40] Bjornsson H K, Bjornsson E S. Drug-induced liver injury: pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management[J/OL]. *Eur J Intern Med*, 2022, 97: 26–31[2022-09-01]. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.10.035>.
- [41] Jayaraman T, Lee Y Y, Chan W K, *et al.* Epidemiological differences of common liver conditions between Asia and the West[J]. *JGH Open*, 2020, 4(3): 332–339.
- [42] Lin C C, Huang P C, Lin J M. Antioxidant and hepatoprotective effects of *anectochilus formosanus* and *Gynostemma pentaphyllum* [J]. *Am J Chin Med*, 2000, 28(1): 87–96.
- [43] 白庆云, 兰海辉. 绞股蓝皂苷对乙酰氨基酚诱导的小鼠急性肝损伤的影响 [J]. *宜春学院学报*, 2018, 40(9): 17–20.
- [44] 宋囡, 曹慧敏, 陈丝, 等. 绞股蓝皂苷调控长链非编码 RNA TUG1/miR-26a 干扰线粒体凋亡对 ApoE<sup>-/-</sup> AS 小鼠肝脏脂质沉积的影响及机制研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(7): 1178–1185.
- [45] 王晔, 宋囡, 王蔚, 等. 绞股蓝总皂苷干预 PHD/HIF-1 $\alpha$ /PPAR- $\gamma$  通路对 ApoE<sup>-/-</sup> AS 小鼠肝脏脂质沉积的影响及机制研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(7): 14–18.
- [46] Zhao J, Ming Y, Wan Q, *et al.* Gypenoside attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury in mice via anti-oxidative and anti-apoptotic bioactivities[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5): 1388–1392.
- [47] Du H, Bai J, Wang J, *et al.* Assessment of the hepatocyte protective effects of gypenoside and its phosphorylated derivative against DHAV-1 infection on duck embryonic hepatocytes[J/OL]. *BMC Vet Res*, 2019, 15(1): 134[2022-09-01]. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1891-z>.
- [48] Yang C C, Zhao Y, Ren D Y, *et al.* Protective effect of saponins-enriched fraction of *Gynostemma pentaphyllum* against high choline-induced vascular endothelial dysfunction and hepatic damage in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(3): 463–473.
- [49] 魏超, 江鸿, 邓先桂, 等. 茵芪三黄解毒汤联合常规西医治疗慢性乙型肝炎肝胆湿热证患者的疗效观察 [J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(9): 37–40, 51.
- [50] Chiranthan N, Teekachunhatean S, Panthong A, *et al.* Toxicity evaluation of standardized extract of *Gynostemma pentaphyllum* Makino[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(1): 228–234.
- [51] Attawish A, Chivapat S, Phadungpat S, *et al.* Chronic toxicity of *Gynostemma pentaphyllum*[J]. *Fitoterapia*, 2004, 75(6): 539–551.



**【专家介绍】** 殷志琦：中国药科大学中药学院教授，中药学专业博士研究生导师，中药化学和天然药物化学硕士研究生导师。长期从事中药 / 天然药物活性成分、药效和作用机制研究，主要研究领域：1) 防治代谢性疾病（如高血脂、糖尿病、非酒精性脂肪肝、痛风、高尿酸等）的活性物质发现、药效和作用机制研究；2) 功能食品和保健品等药食两用大健康产品的研发；3) 现有中药产品的二次开发、质量标准提升、临床应用拓展；4) 胃肠道领域尤其是便秘产品的研发。主持和参加多项国家省部级项目，包括国家自然科学基金、“重大新药创制”科技重大专项、江苏省自然科学基金、教育部重点项目、广东省关键领域重大突破项目等，主持完成多项企业委托项目。在 *Org Lett*、*Anal Chem*、*Mol Pharmaceut*、*Phytochemistry*、*Phytomedicine* 等国内外杂志上发表 SCI 研究论文 80 多篇，申请发明专利多项。